

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 12 436 A 1**

⑤ Int. Cl.7:
A 61 K 31/19

⑲ Aktenzeichen: 199 12 436.1
⑳ Anmeldetag: 19. 3. 1999
㉓ Offenlegungstag: 21. 9. 2000

DE 199 12 436 A 1

⑦① Anmelder:
Merckle GmbH, 89143 Blaubeuren, DE

⑦④ Vertreter:
Lederer, Keller & Riederer, 80538 München

⑦② Erfinder:
Berghaus, Klaus, 89155 Erbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Ibuprofen-Lösung
⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine wäßrige Ibuprofen-Lösung,
die sich als Arzneimittel insbesondere für die intravenöse
Infusion eignet.

DE 199 12 436 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine wäßrige Ibuprofen-Lösung, die sich als Arzneimittel insbesondere für die intravenöse Infusion eignet.

Die Verbindung Ibuprofen (2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure) gehört zu der bekannten Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Als Arzneistoff besitzt Ibuprofen antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften. Es wird zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen, Weichteilrheumatismus und Gicht eingesetzt. Wegen seiner analgetischen Eigenschaften findet Ibuprofen auch eine breite Anwendung als Schmerzmittel, z. B. bei Kopf- und Zahnschmerzen sowie Menstruationsbeschwerden.

Ibuprofen ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser jedoch sehr schwer löslich. Dadurch fällt es bei Zugabe von wenig Wasser oder beim Einbringen einer Lösung in ein wäßriges Medium sofort aus.

Die DE 34 37 599 schlägt daher vor, Ibuprofen in Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Polymer oder in einem Gemisch aus Polyalkylenglykol und einem Tensid zu lösen. Eine solche Lösung ist bei Raumtemperatur stabil und es erfolgt bei Einbringen dieser Lösung in ein wäßriges Medium keine Ausfällung, so daß diese Lösung beispielsweise zur oralen Verabreichung von Ibuprofen in Weichgelatinekapseln geeignet ist.

Die EP-B-0 267 321 offenbart injizierbare Zubereitungen aus Ibuprofen in Kombination mit einer Aminosäure, um die Solubilisierung zu verbessern. In den Beispielen werden Ibuprofen-Injektionslösungen hergestellt, die neben dem Wirkstoff und Wasser Lysin oder Meglumin enthalten. Der pH-Wert der Injektionslösungen sollte zwischen 7,3 und 7,8 liegen.

Im Handel erhältliches Arzneimittel zur parenteralen Anwendung von Ibuprofen sind beispielsweise Imbun® und Ibuprof von ct®.

Imbun® enthält ein Ibuprofen-Lysinsalz als Lyophilisat. Vor der Verabreichung muß die Lösung mit Wasser rekonstituiert werden. Die Verabreichung dieses Arzneimittels ist somit relativ aufwendig und die rekonstituierte Lösung ist nur sehr begrenzt haltbar. Ibuprof von ct® enthält in 3 ml Lösung 400 mg Ibuprofen als Natriumsalz sowie 540 mg Polyethylenglykol und 720 mg Propylenglykol als organische Lösungsmittel. Eine solche Lösung ist jedoch aufgrund des hohen Anteils organischer Lösungsmittel für eine intravenöse Infusion, bei der im allgemeinen größere Volumina verabreicht werden, nicht geeignet.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung einer Ibuprofen-Lösung, die sich als Arzneimittel insbesondere für die intravenöse Infusion eignet und die als rein wäßrige Lösung über einen möglichst langen Zeitraum stabil ist, ohne daß sich der Wirkstoff zersetzt oder ausfällt.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine wäßrige Ibuprofen-Lösung stabil ist, wenn sie als Puffer Trometamol enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine wäßrige Ibuprofen-Lösung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie als Puffer Trometamol enthält.

Trometamol ist der internationale Freiname für Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan.

Die erfindungsgemäße Lösung enthält Trometamol als Puffer, wobei das Ibuprofen als Trometamolsalz vorliegt. Die Menge des eingesetzten Trometamols sollte ausreichen, um ein Auflösen des an sich schwer löslichen Ibuprofens in Wasser zu gewährleisten. Bevorzugt ist das Trometamol in einem geringen molaren Überschuß von beispielsweise 1,1–1,5 mol pro mol Ibuprofen vorhanden.

Der pH-Wert der Lösung liegt vorzugsweise im Bereich von 7,8 bis 8,2, wobei dieser pH-Wert durch Zugabe geeigneter, bevorzugt physiologisch verträglicher Basen und/oder Säuren eingestellt werden kann. Zur Einstellung des gewünschten pH-Werts eignen sich insbesondere Natriumhydroxid und Salzsäure, wobei 1 N Salzsäure bevorzugt ist.

Als weiteren Bestandteil enthält die erfindungsgemäße Lösung bevorzugt Natriumchlorid in einer für die intravenöse Infusion geeigneten Menge.

Die Lösung kann Ibuprofen in einer für die pharmazeutische Anwendung geeigneten Menge enthalten. Bevorzugt enthält die Lösung 200–1.200 mg, beispielsweise etwa 400 mg oder etwa 800 mg Ibuprofen pro 100 ml der fertigen Lösung. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird die erfindungsgemäße Lösung hergestellt durch Lösen von etwa 800 mg Ibuprofen, etwa 605 mg Trometamol, etwa 150 mg Natriumhydroxid, etwa 540 mg Natriumchlorid und Salzsäure in einer Menge, um den pH-Wert der Lösung im Bereich von 7,8–8,2 einzustellen, in Wasser einer Menge, um etwa 100 ml Lösung zu erhalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Lösung keine organischen Lösungsmittel.

Die erfindungsgemäße Ibuprofen-Lösung ist über einen langen Zeitraum stabil, ohne daß es zu einer Zersetzung oder Ausfällung des Wirkstoffs kommt. Beispielsweise ist eine erfindungsgemäße Lösung über fünf Jahre stabil.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Ibuprofen-Lösung, wobei Trometamol in Wasser gelöst wird und Ibuprofen zu dieser Lösung zugegeben wird. Bevorzugt wird der pH-Wert der Lösung anschließend im Bereich von 7,8–8,2 eingestellt.

Die erfindungsgemäße Ibuprofen-Lösung eignet sich als Arzneimittel und kann beispielsweise als intravenöse Infusionslösung eingesetzt werden. Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch die Verwendung einer vorstehend beschriebenen wäßrigen Ibuprofen-Lösung als Arzneimittel insbesondere für die intravenöse Infusion.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern.

Beispiel

Eine 50 ml Infusionslösung der folgenden Zusammensetzung wurde hergestellt:

Bestandteil	mg/50 ml
Ibuprofen	400,00
Trometamol	302,50
Natriumhydroxid	75,00
Natriumchlorid	270,00
Salzsäure 1 N	q.s. pH 7,8-8,2
Aqua ad inject.	49.277,50

Die Lösung wurde in einer Ansatzgröße von 100 l hergestellt. Alle zur Herstellung der Lösung, zur Filtration und Abfüllung verwendeten Gefäße und produktberührenden Teile waren aus Materialien, die keine Schwermetalle abgeben und zu keiner partikulären Verunreinigung des Produktes führen. Alle Gerätschaften und produktberührenden Maschinenteile wurden vor der Verwendung zur Herstellung gereinigt, mit entmineralisiertem Wasser nachgespült und sterilisiert.

In einem 130 l Edelstahlrührwerkessel mit Heiz- und Kühlmantel und Begasungsvorrichtung wurden unter 1 bar 90% N₂-Begasung 80,00 kg Aqua ad inject. vorgelegt. Darin wurden 0,540 kg Natriumchlorid gelöst und anschließend wurden unter Rühren 0,150 kg Natriumhydroxid und 0,605 kg Trometamol zugegeben und bis zur vollständigen Lösung gerührt. Anschließend wurden 0,800 kg Ibuprofen zugegeben und bis zur vollständigen Lösung gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 1 N Salzsäure auf 7,8-8,2 eingestellt. Die Lösung wurde mit Aqua ad inject. auf 100,0 l aufgefüllt.

Die so hergestellte Lösung wurde sterilfiltriert und in 50 ml Infusionsflaschen abgefüllt, die mit sterilisierten und silikonisierten Stopfen für Infusionsflaschen und Alu-Bördelkappen verschlossen wurden.

Patentansprüche

1. Wäßrige Ibuprofen-Lösung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Puffer Trometamol enthält.
2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert im Bereich von 7,8-8,2 aufweist.
3. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 200-1.200 mg Ibuprofen pro 100 ml Lösung enthält.
4. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Natriumhydroxid, Salzsäure und Natriumchlorid enthält.
5. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, herstellbar durch Lösen von etwa 800 mg Ibuprofen, etwa 605 mg Trometamol, etwa 150 mg Natriumhydroxid, etwa 540 mg Natriumchlorid und Salzsäure in einer Menge, um den pH-Wert der Lösung im Bereich von 7,8-8,2 einzustellen, in Wasser einer Menge, um etwa 100 ml Lösung zu erhalten.
6. Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie keine organischen Lösungsmittel enthält.
7. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Ibuprofen-Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß Trometamol in Wasser gelöst wird und Ibuprofen zu dieser Lösung zugegeben wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Lösung im Bereich von 7,8-8,2 eingestellt wird.
9. Verwendung einer wäßrigen Ibuprofen-Lösung nach einem der Ansprüche 1-6 als Arzneimittel, insbesondere für die intravenöse Infusion.

- Leerseite -